

## 종 설

# 심부전에서 이완기능의 중요성

연세대학교 의과대학 심장내과

하 종 원

## 서 론

심부전은 현재 심혈관계 질병으로 인한 사망 및 입원 치료의 가장 흔한 원인이며 그 발생이 지속적으로 증가하고 있는 추세이다. Braunwald는 다가오는 미래에 대두될 가장 중요한 두 가지 심혈관계 질환으로 심부전과 심방세동을 언급한 바 있다<sup>1)</sup>. 실제로 대표적인 심혈관 질환 중의 하나인 심근경색의 발병율은 과거 15년간 일정한데 비하여 심부전 환자의 발생은 급격하게 증가하고 있다. 특히 심부전 환자의 발생율을 연령에 따라 나누어 분석해 보면 64세 이하에서는 증가율이 비교적 완만한데 비해 65세 이상에서는 급격하게 증가함을 알 수 있다. 이와 같은 사실은 점차 사회가 노령화되어 가고 있으며 인구 비율에 비해 특히 의료비 지출이 많은 연령층이 바로 65세 이상의 노인 인구임을 감안한다면 의료 사회적으로도 아주 중요한 질환이라 할 수 있다.

이제까지 일반적인 통념은 심부전은 바로 수축기능부

전(systolic dysfunction)에 의한 것이라 여겨져 왔다. 따라서 수축기능을 나타내는 대표적 인자인 좌심실 구혈율(ejection fraction)이 심부전 여부를 진단하는데 가장 중요한 역할을 해 왔다. 두 증례를 살펴 보면 첫 번째(그림 1) 증례는 96세의 여자 환자로 호흡곤란을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 당시 흉부 엑스선 소견상 심비대 및 양측폐에 심한 폐울혈 소견을 보였다. 그러나 놀랍게도 이 같은 고령의 심부전 환자의 좌심실 구혈율은 82%로 오히려 hyperdynamic한 수축기능을 보이고 있었다. 혈중 BNP 역시 6,869 pg/mL로 많이 증가되어 있었다. 두 번째 증례는 82세의 급성 심근경색증 환자로 내원 당시 심한 심부전으로 폐부종 및 늑막 삼출의 소견을 보이고 있었다. 퇴원 직전의 흉부 엑스선 사진에는 심부전이 완전히 회복된 소견이다(그림 2). 이와 같이 회복된 상태에도 불구하고 좌심실 구혈율은 변화가 없었으며 이완기 승모판 혈류는 내원 당시 제한성 혈류 양상과 좌심실 충만압의 상승 소견을 보였으나 퇴원 직전의

96 year-old woman with severe dyspnea



**Figure 1.** Chest film showing cardiomegaly with pulmonary edema in a 96 year old woman with dyspnea with normal ejection fraction.

82 year-old man with NSTEMI and CHF

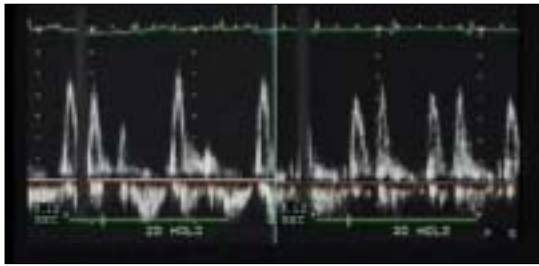


Initial

Follow-up

**Figure 2.** Initial and pre-discharge chest films showing improved pulmonary congestion and pleural effusion after treatment.

## Diastolic left Ventricular filling Pattern

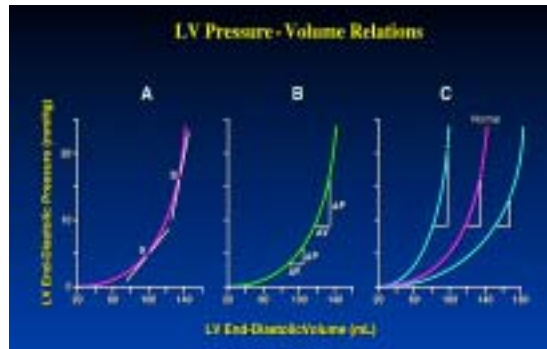


Initial

Follow-up

**Figure 3.** Pulsed-wave Doppler echocardiography of transmitral inflow in a 82-year-old man with myocardial infarction with heart failure. A. Initial mitral inflow velocity showing pseudonormal left ventricular filling pattern with elevated filling pressures. B. After treatment, mitral flow pattern showed a delayed relaxation pattern.

도플러 소견은 정상화된 좌심실 충만압의 소견을 보이고 있다(그림 3). 다시 말하면 내원 당시와 퇴원직전의 초음파 검사상 수축기능에는 유의한 변화가 없었으나 이완기능은 많이 호전되었으며 이로 인해 심한 심부전의 상태 역시 호전되었음을 알 수 있다. 심부전에서 이완기능의 중요성은 이와 같은 몇몇 증례에서만 관찰되는 것이 아니라 심부전 환자에서 흔히 관찰됨이 여러 연구에서 증명되어져 있다<sup>2-9</sup>. 심부전 환자를 대상으로 한 9개의 다기관 연구 결과를 종합하여 분석해 본 결과 약 15,843명의 대상 환자의 평균 연령은 72세였으며 좌심실 구혈율이 정상인 경우는 전체 환자의 약 56%로 이완기 심부전이 전체 심부전 환자의 약 과반수가 넘는 것을 알 수 있다<sup>10</sup>. 따라서 이와 같은 이완기 심부전은 과거에 생각해 왔던 것과 달리 비교적 흔하다 할 수 있다. 이완기 심부전의 진단은 심부전의 증상 및 징후가 있으면서 좌심실 구혈율이 정상이고, 좌심실 이완 혹은 순응도의 장애 등이 있을 때 진단할 수 있다. 이완기 기능장애로 인한 심부전은 좌심실 확장 중만 시기(left ventricular diastolic filling period)에 이완기 압력-용적 곡선의 inappropriate upward shift가 일어나 좌심실 이완기말 압력(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)이 비정상적으로 증가하는 경우로 정의 할 수 있겠다(그림 4). 비정상적으로 증가된 LVEDP (>12 mmHg)는 폐정맥압의 증가를 초래하여 폐울혈을 야기시켜 호흡곤란의



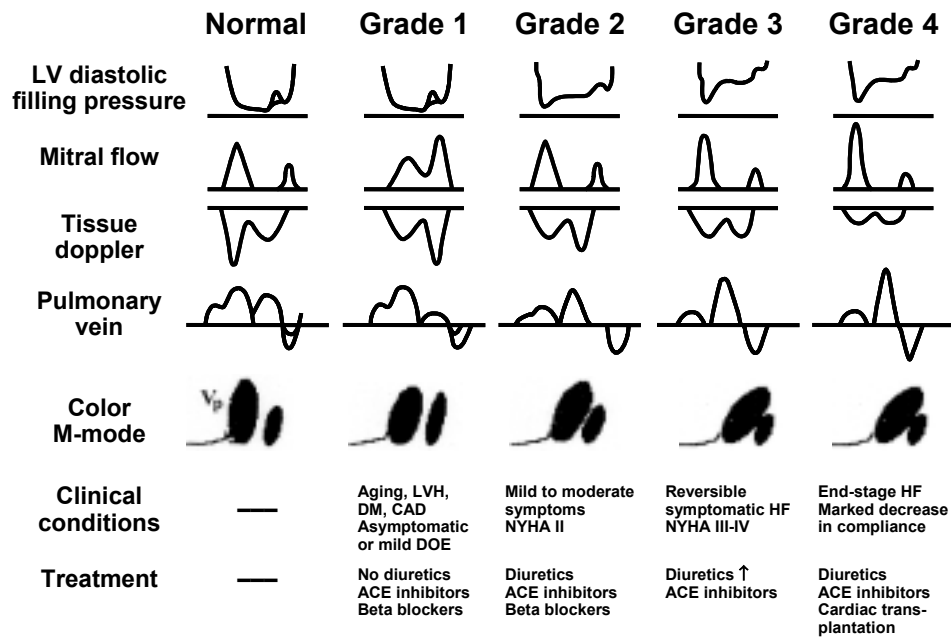
**Figure 4.** Left ventricular end-diastolic pressure-volume relationship describes the diastolic properties of the left ventricle. The slope of the relationship indicates the passive chamber stiffness. Shift of the pressure-volume curve leftward indicates a stiffer ventricle, whereas a rightward shift indicates greater compliance.

증상을 유발시킨다. 대부분 이러한 이완기 기능장애로 인한 심부전은 안정시에는 증상이 없다가 운동시에 증상을 유발할 수 있으며 따라서 exercise intolerance가 diastolic heart failure의 초기 증상일 수 있다<sup>2</sup>. Kitzman 등<sup>11</sup>은 이완기 기능장애만 있는 환자(isolated diastolic dysfunction)에서 안정시에도 좌심실 충만압이 증가되어 있으며, 운동시에는 정상인에 비해 급격한 좌심실 충만압의 상승을 보임을 보고하였다. 이와 같은 이완기 심부전은 수축기능 부전을 동반한 심부전 환자에 비해 사망률은 낮으나 유병율이 상당히 높기 때문에 임상적으로 중요한 의미가 있다 하겠다<sup>12</sup>.

심근 허혈과 심근 비대는 주로 이완기 초기에 장애를 일으키는 중요한 원인인데 심근 허혈은 cytoplasm으로부터 calcium을 제거할 때 필요한 phosphate의 공급 장애를, 심근 비대는 myosin과 actin의 dissociation을 서서히 일으켜 이완기 장애를 유발시킨다. 연령이 증가함에 따라 심근 허혈, 심근 비대, 고혈압, interstitial collagen deposition 등의 증가로 이완 기능 장애를 일으킬 확률이 많아지므로 고령으로 갈수록 이완기 기능장애의 유병율이 높다는 것은 놀라운 사실이 아니다.

## 이완 기능의 평가

좌심실 이완 기능의 평가는 cardiac catheterization을 이용하여 좌심실의 압력-용적 곡선 및 좌심실 이완기압(left ventricular diastolic pressures)을 측정하는 것이 가장 정확한 검사이지만 실제 임상에서는 용이하게 시



CP1036312B-0

**Figure 5.** Diagram of a proposed grading system for diastolic dysfunction based on the progression of disease patterns in patients with cardiac disease (Modified from Nishimura RA and Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18).

행될 수 없는 제한점이 있다. 1982년 Kitabatake 등<sup>13)</sup>이 간헐과 도플러 심초음파 검사(pulsed-wave Doppler echocardiography)를 이용하여 승모판 혈류 양상을 측정, 좌심실의 이완기 기능을 평가하기 시작한 이래로 현재까지 발전을 거듭해 pulsed Doppler를 이용한 승모판 혈류 양상 측정은 좌심실 이완 기능 평가의 근간이 되고 있으며 승모판 혈류 양상에 따라 이완 기능 장애를 다음과 같이 4단계로 분류하여 구분할 수 있다<sup>14-16)</sup>(그림 5).

1) 정상 이완 기능: 좌심실의 이완능(relaxation rate), 순응도 및 좌심실 충만압 등이 정상으로 좌심방의 수축에 의한 좌심실 충만은 최소인 상태를 말한다. 이와 같은 경우 도플러 초음파 검사의 양상은 high E, E/A ratio>1, IVRT<100 msec, DT of E wave<220 msec 등으로 특징 지워질 수 있다.

2) Delayed relaxation (grade 1 diastolic dysfunction): 이와 같은 양상은 좌심실의 이완능이 감소되어 있으나 좌심실의 순응도와 충만압은 정상인 경우에서 볼 수 있다. 대개의 경우 환자는 자각증상이 없거나 경미하

며 이면성 초음파상 좌심방은 정상이거나 정도의 확장 소견을 보인다. 도플러 초음파 검사의 양상은 E/A ratio<1, prolonged DT (>220 msec), IVRT>100 msec 등으로 특징 지워질 수 있다.

3) Pseudonormal filling pattern (grade 2 diastolic dysfunction): 이와 같은 양상은 승모판 혈류 양상이 정상과 비슷하여 감별 진단이 어려운 경우가 많다. 좌심실의 이완능 및 순응도가 감소되어 있으며 충만압이 증가되어 있는 경우에서 볼 수 있으며 이 같은 경우 Valsalva maneuver나 체위를 변화시킨 후 재차 승모판 혈류 양상을 관찰하여 보는 것이 감별 진단하는데 많은 도움이 된다. 환자는 경도 혹은 중등도의 증상을 가지고 있으며 질환의 이환기간에 따라 다양한 정도의 좌심방의 확장소견을 보일 수 있다. 증가된 좌심방압으로 인하여 승모판이 조기에 열림으로써 IVRT가 짧아진다.

4) Restrictive filling pattern (grade 3-4 diastolic dysfunction): 좌심실의 순응도가 상당히 감소되어 있으며 좌심실의 충만압 역시 증가된 상황에서 관찰할 수 있

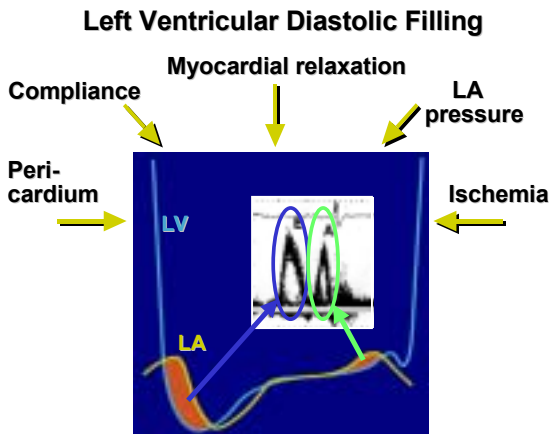


Figure 6. Factors affecting mitral inflow velocity.

다. 대부분의 환자에서 심한 심부전의 증상을 동반하고 있으며 질환의 이환 기간에 따라 좌심방의 확장 정도가 다를 수 있으나 대개의 경우 확장되어 있다. 도플러 초음파 검사의 양상은  $E/A \text{ ratio} > 2$ ,  $IVRT < 60 \text{ msec}$ ,  $DT \text{ of } E \text{ wave} < 150 \text{ msec}$  등으로 특정 지워질 수 있다.

그러나 승모판 혈류 양상을 이용한 이완 기능의 평가는 승모판 혈류가 여러 가지 요인들(좌심실 및 좌심방의 탄력성, 좌심실의 이완속도, 좌심방 압력 등)에 의해 영향을 받으며<sup>17-21)</sup>(그림 6) 이완 기능 부전의 여러 단계의 상태를 정확히 구분할 수 없다는 제한점을 가지고 있다. 이와 같은 제한점을 극복하기 위해 최근 color M-mode<sup>22-24)</sup> 및 조직 도플러 초음파와 검사(tissue Doppler echocardiography)를 이용한 승모판륜(mitral annulus)의 이완기 속도 측정을 이용한 이완 기능 평가가 시도되고 있으며 특히 조직 도플러를 이용한 승모판륜의 속도는 임상적으로 중요하며 유용한 정보를 제공하고 있다<sup>25-28)</sup>.

좌심실 이완기능의 평가는 이완초기 심근의 이완(myocardial relaxation)을 가져오는 active process와 좌심실 충만시 심근의 확장능(capacitance) 및 이로 인한 좌심실 이완기압의 상승으로 나타내어지는 passive process로 나누어 볼 수 있다. 최근 임상적으로 많이 이용되고 있는 조직 도플러를 이용한 승모판륜의 초기 이완기 속도( $E_a$ )는 좌심실 이완기능의 active process를 대변하는 tau (time constant of isovolumic relaxation)와 유의한 상관관계가 있음이 알려져 있으며<sup>26, 28)</sup> passive process를 나타내는 좌심실 이완기압을 승모판 초기 이완기 혈류 속도( $E$ )와 승모판륜 속도( $E_a$ )의 비( $E/E_a$ )를 이용하여

## As Left Ventricular Filling Pressure ↑

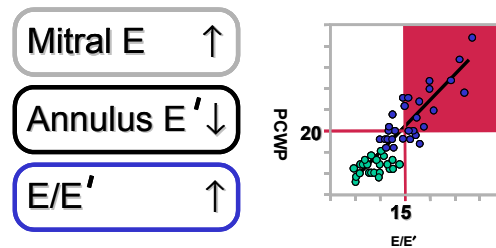


Figure 7. Relationship between  $E/E'$  and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). As left ventricular filling pressure increase, mitral E velocity becomes progressively higher whereas  $E'$  velocity remains reduced. Therefore, when the mitral E velocity was corrected for the influence of myocardial relaxation (i.e. the  $E/E'$  ratio), it correlates well with the mean PCWP. (Modified from Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527-1533).

비교적 정확하게 예측할 수 있기 때문에<sup>27, 29)</sup>(그림 7) 임상적으로 유용하게 이용될 수 있다. 또한 좌심실의 심근 섬유는 longitudinal fiber와 circular fiber로 나눌 수 있는데 radial contraction을 주로 담당하는 circular fiber는 mid-myocardial layer에 주로 분포되어 있는 반면에 longitudinal contraction을 담당하는 longitudinal fiber는 주로 subendocardial layer에 분포되어 있다. Subendocardial area는 심근의 wall tension 증가나 심근 허혈 등의 stress에 가장 취약하기 때문에 radial contraction의 감소보다 그 이전에 심근 기능의 이상을 나타낼 수 있다. 따라서 심근의 longitudinal function의 평가는 심근 기능 이상의 조기 진단에 더욱 유리하다 할 수 있다. 따라서 조직 도플러 초음파를 이용한 승모판륜 속도의 측정은 이런 면에서 진단적으로 중요한 의미가 있으며 심장의 이완 기능 평가에 반드시 포함되어야 하는 검사이다.

이완기 승모판 혈류 및 조직 도플러 초음파를 이용한 승모판륜 속도의 측정 이외에 이완 기능 평가에 꼭 포함되어야 할 인자들로 좌심방의 용적이 있다. 좌심방의 용적은 승모판막 질환이 없는 경우 좌심방의 확장은 만성적인 좌심방압의 상승을 의미하며 이는 장기간에 걸친 좌심실 이완 기능 부전이 있었음을 간접적으로 암시하

는 증거이다. 좌심실 이완 기능 평가에 있어 좌심방 용적은 당뇨병에서 Hb A1C와 유사하다 할 수 있으며 혈당은 승모판 혈류 속도와 유사하다 할 수 있다. 즉, 순간 순간 변화는 심장의 혈액학적 변화를 승모판 혈류 속도가 대변한다고 하면 좌심방 용적은 장기간에 걸쳐 좌심실 이완기능부전을 대변한다고 할 수 있다<sup>30)</sup>.

### 이완기 심부전의 치료

여러 가지 약물들이 심부전, 특히 주로 수축기 장애로 인해 유발된 심부전의 치료에 사용 되어져 왔다. 그러나 이완기 장애로 인한 심부전의 약물치료의 효과에 대한 객관적인 연구 자료는 그리 많지 않아 아직까지 치료 방법의 결정은 쉽지 않다. 그러나 좌심실 이완기능의 병태생리가 점차 알려짐에 따라 이의 치료가 점차 용이해지고 있다. 특히 최근에 발표된 CHARM-preserved 연구 결과에 의하면 좌심실 구혈율이 정상인 심부전 환자에서 안지오텐신 수용체 차단제가 사망률을 감소시키지는 못하였으나 심부전으로 인한 입원을 감소시킬 수 있다는 보고가 발표되었다<sup>31)</sup>. 이 연구는 좌심실 구혈율이 정상인 심부전 환자를 대상으로 한 최초의 대단위 임상 연구라는 점에서 의의가 있다 할 수 있으며 앞으로 계속 이 부분에 있어 많은 연구 결과들이 나올 것으로 기대되고 있다. 이완 기능부전의 치료 목적은 심박출량의 감소 없이 좌심실의 충만압을 감소시켜 심부전의 증상을 조절하는 것이다. 치료에 있어 명심해야 할 전반적인 방침으로 다음과 같은 점들이 있다. 첫째, **고혈압을 적절히 조절해야 한다.** 혈압을 적절히 조절함으로써 증가된 좌심실의 후부하를 감소시키고 후부하 증가에 따른 좌심실의 이완 장애를 호전시킬 수 있으며 고혈압을 조절함으로써 심근 허혈 등을 예방하여 이로 인한 이완 기능의 장애를 막을 수 있다. 또한 장기간에 걸친 고혈압의 치료가 좌심실의 비후를 감소시킬 수 있다고 알려져 있어 좌심실의 비후에 의한 이완 기능의 장애의 호전이 기대될 수 있다 하겠다. 둘째, **정상 동율동을 유지한다.** 이완 기능장애를 가지고 있는 환자가 증상이 없는 이유는 보상적으로 좌심방의 과도한 수축에 의한 것으로 생각되어지고 있다. 이들 환자에서 심방세동이 발생할 경우 좌심방의 수축이 없어지면서 좌심방의 압력이 상승되면서 증상을 초래할 수 있다. 따라서 이들 환자에서 정상 동율동의 유지는 중요하다 하겠다. 셋째, **빈맥을 예방하여야 한다.** 맥박이 빠른 경우 이완기간이 짧아짐으로써

좌심실로의 혈류유입에 장애가 일어나 이로 인해 좌심방압의 상승 및 폐울혈을 초래할 수 있다. 넷째, **외부의 압박, 예를 들어 우심실이나 심낭 등에 의한 압박이 없도록 해야한다.** 다섯째, **심근 허혈을 예방한다.** 심근 허혈에 의한 초기 변화가 좌심실 이완속도의 감소 및 이완기말압의 상승이다. 따라서 심근 허혈의 예방이 좌심실 이완 기능 부전을 막을 수 있는 중요한 방법이라 하겠다.

현재 이완 기능 장애의 치료로 사용되고 있는 약물은 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 칼슘 통로 차단제(주로 verapamil, diltiazem), 베타 수용체 차단제 등이 있다. 폐울혈 및 심근 허혈이 동반되었을 경우에는 이노제나 nitrate 계통의 약물을 병용할 수 있다. 안지오텐신 전환 효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제는 interstitial collagen deposition 및 fibrosis에 관여하는 안지오텐신 II의 생성을 억제하여 심근의 순응도를 호전시켜 이완기 기능을 향상 시킨다. 고혈압으로 인한 심비대와 이로 인한 이완 기능 장애가 동반된 환자에서 안지오텐신 수용체 차단제의 투여가 심근의 섬유화를 감소시키고 이로 인해 심근의 이완 기능이 호전되었다는 연구 보고도 있다<sup>32)</sup>. 칼슘 통로 차단제는 직접적으로 calcium homeostasis에 영향을 주어 이완기 기능을 호전시키거나, 간접적으로는 혈압 감소, 심근 허혈 방지, left ventricular hypertrophy의 regression, 심박동수 감소, left ventricular filling pressure 감소 등을 유발시켜 이완기 기능장애를 향상시킬 수 있다. 베타 수용체 차단제는 심근의 이완기능에는 직접적인 영향이 없지만, 혈압 감소, 심근 허혈 방지, left ventricular hypertrophy의 regression, 심박동수 감소 등을 유발시켜 이완기능의 호전을 기대할 수 있다. 그러나 심근의 순응도가 심하게 감소된 환자에서는 오히려 심부전을 악화시킬 수 있어 사용에 주의를 요한다. 경우에 따라서는 nitrates 계통의 약물이나 diuretics를 사용할 수 있으나, 비정상적으로 증가된 left ventricular filling pressure가 좌심실을 filling 시키기 위해 유발된 경우라면, 이러한 계통의 약물사용은 오히려 cardiac output의 감소를 유발시킬 수 있다는 것을 명심해야 한다.

이완기 심부전의 사망률은 수축기 심부전보다 낮은 것으로 알려져 있어 비교적 예후는 양호한 것으로 생각된다. 그러나 고혈압 및 관상동맥 질환에 의한 허혈성

심장질환 등에서의와 같이 대부분 질환에서는 수축기 기능 장애보다 이완기 기능장애가 먼저 유발된다고 알려져 있어 초기에 수축기와 이완기 기능을 정확히 평가하고, 심부전의 원인 질환을 알아내어 이에 대한 치료를 시행하는 것이 환자의 예후를 향상시키는데 중요하다 하겠다.

## 결 론

울혈성 심부전은 현재 서구에서 사망률, 병원 입원을 및 입원비용의 대부분을 차지하는 질환으로 알려져 있다. 우리나라에서도 고령화 및 생활 습관의 서구화에 따른 식생활의 변화로 인해 고혈압 및 허혈성 심장질환이 증가함에 따라 그 빈도가 점차 증가되리라 생각된다. 특히, 이완 기능 부전에 의한 심부전의 빈도는 허혈성 심장질환, 고혈압, 당뇨, 비만 및 고령 인구의 증가로 인해 더욱 증가될 것으로 예상된다. 이러한 이완 기능 부전은 수축기 기능장애로 인한 심부전과는 병인, 치료 및 예후가 다르기 때문에 안정시나 운동시의 hemodynamics를 이해하고 이완기 기능을 정확히 평가 하는 것이 중요하리라 생각되며 이와 같은 평가에 있어 여러 방법을 이용한 심초음파검사는 병태 생리 및 질환의 정도를 평가하는데 중요한 진단 방법으로 생각된다. 또한 호흡 곤란을 주소로 내원한 환자에서 좌심실 구혈율이 정상이라고 해서 결코 심부전의 가능성을 배제해서는 안될 것이다.

## REFERENCES

- 1) Braunwald E. *Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities.* *N Engl J Med* 337:1360-1369, 1997
- 2) Packer M. *Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure.* *Circulation* 81(Suppl III):III78-III86, 1990
- 3) Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. *Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications.* *Am J Cardiol* 38:645-653, 1976
- 4) Grossman W, McLaurin LP. *Diastolic properties of the left ventricle.* *Ann Intern Med* 84:316-326, 1976
- 5) Grossman W, Barry WH. *Diastolic pressure: volume relations in the diseased heart.* *Fed Proc* 39:148-155, 1980
- 6) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. *Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort.* *J Am Coll Cardiol* 33:1948-1955, 1999
- 7) Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. *Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population.* *Eur Heart J* 20:447-455, 1999
- 8) Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. *Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Aging Study.* *J Intern Med* 241:387-394, 1997
- 9) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. *Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991.* *Circulation* 98:2282-2289, 1998
- 10) Petrie M, McMurray J. *Changes in notions about heart failure.* *Lancet* 358:432-434, 2001
- 11) Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. *Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function.* *J Am Coll Cardiol* 17:1065-1072, 1991
- 12) Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA. *Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function.* *Ann Intern Med* 137:631-639, 2002
- 13) Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Senda S, Matsuo H. *Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique.* *Jpn Circ J* 46:92-102, 1982
- 14) Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. *The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography.* *J Am Soc Echocardiogr* 10:246-270, 1997
- 15) Nishimura RA, Tajik AJ. *Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone.* *J Am Coll Cardiol* 30:8-18, 1997
- 16) Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. *New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function.* *J Am Coll Cardiol* 32:865-875, 1998
- 17) Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. *Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler*

- echocardiography: part II. clinical studies. Mayo Clin Proc* 64:181-204, 1989
- 18) Thomas JD, Weyman AE. *Echo Doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. Circulation* 84:977-990, 1991
  - 19) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. *Preload dependence of Doppler-derived indices of left ventricular diastolic function in humans. J Am Coll Cardiol* 10:800-808, 1987
  - 20) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JL, Yoran C, Frater RW, Yellin EL. *Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. Circulation* 74:187-196, 1986
  - 21) Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. *Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling assessed by Doppler echocardiography in humans. Circulation* 79:1226-1236, 1989
  - 22) Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. *Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. J Am Coll Cardiol* 20:420-432, 1992
  - 23) Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. *Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. J Am Coll Cardiol* 35:201-208, 2000
  - 24) Moller J, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. *Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. J Am Soc Echocardiogr* 13:902-909, 2000
  - 25) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. *Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol* 30:474-480, 1997
  - 26) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. *Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. Am J Cardiol* 79:921-928, 1997
  - 27) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. *Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol* 30:1527-1533, 1997
  - 28) Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. *Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol* 37:278-285, 2001
  - 29) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. *Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation* 102:1788-1794, 2000
  - 30) Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. *Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. Mayo Clin Proc* 76:467-475, 2001
  - 31) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction. Lancet* 362:777-781, 2003
  - 32) Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. *Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation* 105:2512-2517, 2002